

**Über die Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen
Syndroms in München**

Inge Mauthe

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik der Universität München

(Direktor: Prof. Dr. K. Betke)

ÜBER DIE HÄUFIGKEIT DES KONGENITALEN
ADRENOGENITALEN SYNDROMS IN MÜNCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Inge Mauthe
aus Fischen im Allgäu

München

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Knorr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 7. 1976



DANKVERMERK

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. D. Knorr, danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die Korrektur der Arbeit.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Danner vom Amt für Statistik und Datenanalyse für die Angabe der Geburtenzahlen und Herrn Dr. Wischerath vom Anthropologischen Institut für seine Hinweise zur Anwendung der humangenetischen Häufigkeitsberechnungen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Laspe für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse und für viele gute Ratschläge.

Inhaltsverzeichnis

A. <u>Einleitung</u>	3
B. <u>Über das AGS</u>	4
I. Erscheinungsformen	4
1. AGS ohne Salzverlust	4
2. AGS mit Salzverlust	5
II. Salzverlustfaktoren	5
1. Verminderte Aldosteronsynthese	5
2. Produktion von Aldosteron-Antagonisten	6
3. Synthese eines "salt-losing"-Steroids	9
III. Biogenetische Enzymdefekte in der Pathogenese des AGS	10
1. Defekt einer C-21-Hydroxylase	12
2. Defekt einer oder zweier substratspezifischer C-21-Hydroxylasen	15
C. <u>Eigene Ergebnisse über die Häufigkeit des AGS in München</u>	16
I. Homozygoten-, Heterozygoten- und Genhäufigkeit des totalen AGS	17
II. Geschlechtsverhältnis	21
III. Häufigkeit für unkompliziertes AGS und Salzverlustsyndrom	22
IV. Häufigkeit des unkomplizierten und des tota- len AGS nach Korrektur der Dunkelziffer der nicht diagnostizierten Knaben	22

V. Prozentanteil des AGS mit Salzverlustsyndrom	24
VI. Statistische Vertrauensgrenzen der Häufig- keitswerte	25
D. <u>Diskussion</u>	26
I. Vergleich der Häufigkeiten	26
II. Vergleich des Geschlechtsverhältnisses	29
E. <u>Zusammenfassung</u>	30
Literaturverzeichnis	32

A. Einleitung

Das kongenitale adrenogenitale Syndrom (AGS) ist eine hereditäre Nebennierenrindenstörung, bei der aufgrund genetisch festgelegter Enzymdefekte primär eine reduzierte Cortisolsynthese und sekundär eine erhöhte Sekretion von Cortisolvorstufen und von androgen wirkenden Steroiden erfolgt (10 a, 15, 16)

Das klinische Krankheitsbild ist meist die Folge des Cortisolmangels und der erhöhten Androgenkonzentration (10 a).

Die eintretende Virilisierung führt beim weiblichen Geschlecht zu einem Pseudohermaphroditismus femininus, da die Entwicklung des äußeren Genitale mehr oder minder stark in männlicher Richtung beeinflusst wird.

Bei Knaben liegt eine reine Pseudopubertas praecox vor, die oftmals erst recht spät diagnostiziert und behandelt wird (15, 10 a).

Früher wurde diese autosomal rezessiv vererbte Erkrankung recht selten diagnostiziert (10 b).

Die ersten Angaben von Childs, Grumbach u. Wyk (4) über die Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms, die aus Untersuchungen im Staat Maryland vom Zeitraum 1939 - 1955 stammen, liegen wesentlich niedriger als die Werte, die Prader (10 b) für die Schweiz in den Jahren

1950 - 1956 erhielt.

Der Grund dafür liegt in einer sorgfältigeren Erfassung des Patientengutes bei Prader und verbesserter laborchemischer Methoden in der AGS-Diagnostik. Auch geographische Unterschiede, wie die relativ isolierte räumliche Lage der Schweiz mit ihrer konstanten, wenig fluktuierenden Einwohnerschaft, kommen als Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse in Frage.

Die folgende Arbeit gibt Aufschluß über die beobachtete Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms in München in den Jahren 1963 -1972 und den Vergleich der Ergebnisse mit denen aus vorangegangenen Untersuchungen.

B. Häufige Erscheinungsformen des AGS, Ursachen des Salzverlustes und mögliche Enzymdefekte in der Pathogenese der Varianten mit und ohne Salzverlustsyndrom.

I. Erscheinungsformen

Die am häufigsten beobachteten Erscheinungsformen der Erkrankung, einmal das kompensierte oder unkomplizierte adrenogenitale Syndrom und zum anderen die schwerere Form mit Salzverlustsyndrom, sind die Folge einer Störung im 21-Hydroxylierungsprozeß (10 a, 15, 16).

1. Das unkomplizierte AGS

Die klinischen und metabolischen Befunde scheinen die Annahme zu bestätigen, daß beim 21-Hydroxylasedefekt

ohne Salzverlust in erster Linie die Cortisolsynthese betroffen ist und folglich verringerte Glukokortikoidmengen abgegeben werden (16).

2. Das komplizierte AGS

Bei den übrigen Kindern mit adrenogenitalem Syndrom, ungefähr bei 30 % (5, 15), die schon in den ersten Lebenswochen Salzverlustsymptome wie Hyponatriämie, Hyperkaliämie und Dehydratation aufweisen, liegt neben der Cortisolsynthesestörung auch eine fehlerhafte Aldosteronproduktion vor und damit ein gestörtes Gleichgewicht im Elektrolythaushalt (16).

II. Salzverlustfaktoren (Verminderte Aldosteronsynthese; Aldosteronantagonisten; Salt-Losing-Steroid)

Welche Bedeutung den drei Faktoren, die für die Salzausscheidung verantwortlich gemacht werden, zukommt, konnte bisher noch nicht genau geklärt werden.

Es besteht Uneinigkeit darüber, ob der Salzverlust auf einer Ursache oder auf dem Zusammenwirken mehrerer Faktoren beruht.

1. Verminderte Aldosteronsynthese

In zahlreichen Versuchen wurde nachgewiesen, daß beim unkomplizierten AGS nach ACTH-Stimulation ausreichende Mengen Aldosteron synthetisiert und sezerniert werden können (1, 3, 5, 8).

Bei Einschränkung der Salzzufuhr kann dieser Wert noch erhöht werden, im Gegensatz zur schweren, nicht mehr

kompensierten Erkrankung mit Salzverlustsyndrom. Hier ist die Aldosteronsekretion von Anfang an gestört, und sie steigt auch nicht mehr bei Salzzug.

Kowarsky (8) erhielt bei der Messung der Aldosteronsekretionsrate bei Kindern mit der leichteren Form des adrenogenitalen Syndroms sogar Werte, die über der Norm von gesunden Kindern lagen. Jedoch zeigt keiner dieser Patienten klinische Zeichen eines primären Hyperaldosteronismus.

Er glaubte darin eine weitere Bestätigung der Annahme zu finden, daß in den hyperplastischen Nebennieren Substanzen, sogenannte "Aldosteron-Antagonisten", in hoher Konzentration produziert würden, die eine inhibitorische Wirkung auf den Natrium retinierenden und Kalium sezernierenden Effekt des Aldosterons ausübten. In kompensatorischer Weise müsse nun zur Erhaltung des Elektrolytgleichgewichtes die Aldosteronproduktion erhöht werden.

2. Produktion von Aldosteron- Antagonisten

Das Auftreten solcher Aldosteron-Antagonisten wird als weiterer Faktor diskutiert, der beim nicht kompensierten adrenogenitalen Syndrom an der Salzausscheidung mitbeteiligt ist (6, 9, 16).

Landau und Lugibihl (6) konnten durch Versuche an Patienten mit Nebenniereninsuffizienz die gegenseitige Beeinflussung von Aldosteron und Progesteron aufzeigen.

Bei Patienten mit Morbus Addison, die während der Testperiode Cortisol und zusätzlich Aldosteron erhielten, wurde bei vorübergehender Progesteronzufuhr ein deutliches Ansteigen der Natriumkonzentration im Urin beobachtet.

Progesteron allein, ohne Aldosteron, bewirkte eher ein geringes Absinken der Natrium-Exkretion. Bei alleiniger Zufuhr von Aldosteron trat die Natrium-Retention wieder in den Vordergrund, und die Salzausscheidung ging zurück.

Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß Progesteron nur in Anwesenheit von Mineralokortikoiden auf diese eine inhibitorische Wirkung am tubulären Teil der Niere ausüben kann und so die Natrium-Ausscheidung zustande kommt (9).

Beim AGS bewirkt die dauernd erhöhte ACTH-Sekretion eine maximale Stimulation der Nebennierenrinde. Durch den 21-Hydroxylasedefekt werden nur die Steroide im Übermaß produziert, die vor dem Enzymblock liegen. Das sind in diesem Fall Androgene und die Cortisolvorstufen Progesteron und Hydroxyprogesteron (10 a).

Je stärker die Nebennierenrinde durch ACTH stimuliert ist, umso mehr tritt die inhibitorische Wirkung der Aldosteron-Antagonisten in Erscheinung, da die Aldosteronsynthese selbst nicht entsprechend gesteigert werden kann.

Zurbrügg (16) berichtet, daß unbehandelte Patienten mit leichtem AGS ohne Salzverlust im Stress bei erhöhtem Cortisolbedarf und verminderter Salzzufuhr vorübergehend

dieselben Metabolitenverhältnisse aufweisen wie Patienten mit echtem Salzverlustsyndrom, obwohl die Aldosteronsynthese an sich nicht betroffen ist.

Die unter diesen Bedingungen erhöhte Ansammlung von Steroidvorläufern mit Mineralokortikoid-antagonistischer Wirkung, Progesteron und Hydroxyprogesteron, verhindert eine ausreichende Natriumretention durch das Aldosteron. Bei Glukokortikoidtherapie pendelt sich das Natrium-/Kalium-Gleichgewicht wieder ein.

Eine Demonstration der inhibitorischen Wirkung des Progesterons und Hydroxyprogesterons beim adrenogenitalen Syndrom zeigt ein Versuch Kowarskys (8) an Kindern mit der leichten Form der Erkrankung ohne Salzverlust.

Eine Cortisoltherapie vermag die beobachtete, erhöhte Aldosteronsekretion zu normalisieren, ohne daß sich dabei nachteilige Folgen im Serumelektrolythaushalt ergeben haben. Das heißt also, daß die durch Glukokortikoidgaben bewirkte Reduzierung der Aldosteron-Antagonisten eine kompensatorische Erhöhung der Aldosteronsynthese hinfällig macht.

Nach Blizzard (1) aber, kann das Aldosteron seine metabolische Funktion bei Patienten mit kompensiertem AGS nur gewährleisten, wenn seine Werte über dem Normalwert liegen. Die Stimulation der Aldosteronsekretion durch ACTH ist im Gegensatz zum Cortisol nur vorübergehend. Die dauernde Erhöhung des Aldosteron-Spiegels wird beim AGS über das Renin-Angiotensin-System bewirkt (17).

Bryan und seine Mitarbeiter (3) vertreten die Ansicht, daß bei der komplizierten Variante des adrenogenitalen Syndroms mit Salzverlust, dieser in erster Linie durch eine behinderte und unzureichende Aldosteronsynthese zustande kommt und nicht durch Überproduktion von Aldosteron-Antagonisten. Trotz Behandlung mit Cortisolderivaten zur Unterdrückung der eigenen ACTH-Sekretion blieb der Salzverlust mit allen klassischen labor-diagnostischen Befunden bestehen.

Die Ausschaltung der Mineralokortikoid-Antagonisten in außerordentlich hoher Konzentration zeigte, daß hier die eigene Aldosteronsekretion zu gering war, um den Salzverlust verhindern zu können.

3. Synthese eines Salt-Losing Steroids

Die dritte Möglichkeit, die beim komplizierten AGS zum Salzverlust führen kann, besteht in der Synthese eines spezifischen Salt-Losing Steroids von der Nebenniere.

Erhöhte Salzkonzentrationen im Urin wurden nach ACTH-Stimulation bei Patienten mit beiden Ausprägungen des AGS gefunden (5).

Sogar Patienten mit Salzverlustssymptom, die unter Behandlung mit dem synthetischen Mineralokortikoid Desoxykorticosteron-acetat (=DOCA) standen, zeigten diese erhöhte Salzausscheidung nach ACTH-Gaben.

Die Zufuhr von Glukocorticoiden, die die eigene Nebennierentätigkeit herabsetzte, senkte bei diesen Patienten auch

den Bedarf an Salz und DOCA.

Aufgrund dieser Versuche schließen einige Autoren (7, 11) die Existenz eines salzausscheidenden Steroids nicht aus.

Landau (9) und Zurbrügg (16) glauben, daß diese Ergebnisse die Folge der erhöhten Produktion von Progesteron und Hydroxyprogesteron seien, den Steroiden, die inhibitorisch auf Aldosteron wirken.

Am zutreffendsten scheint die von Kowarsky et al. (8) vertretene Ansicht zu sein, daß das Salzverlustsyndrom beim AGS auf dem Zusammenwirken zweier Faktoren, das heißt einer verminderten Aldosteronsynthese und einer Überproduktion an Mineralokortikoidantagonisten beruht.

III. Mögliche Enzymdefekte in der Pathogenese des AGS ohne und mit Salzverlust.

Beide Varianten des AGS stellen verschiedene Genotypen dar (10 a).

Biochemisch hat sich ergeben, daß in der Nebenniere zwei getrennte 21-Hydroxylierungsvorgänge ablaufen. Die Hydroxylierung des Progesterons führt über Zwischenstufen zum Aldosteron, die des Hydroxyprogesterons erfolgt bei der Cortisolsynthese (3, 10 a, 15 16).

Es konnte aber noch nicht letztlich Klarheit darüber geschaffen werden, welche genetischen enzymatischen Unterschiede zwischen der leichteren, unkomplizierten und der schweren Form mit Salzverlust bestehen. Man weiß nicht genau, wie der genetische 21-Hydroxylasedefekt beschaffen

ist, der entweder zum einfachen oder zum komplizierten AGS führt.

Es haben sich zwei gleichwertige Modellvorstellungen herauskristallisiert, deren Gültigkeit aber solange weder bewiesen noch widerlegt werden kann, bis es gelungen ist, die für diesen chemischen Ablauf verantwortlichen Enzyme zu isolieren und darzustellen (16).

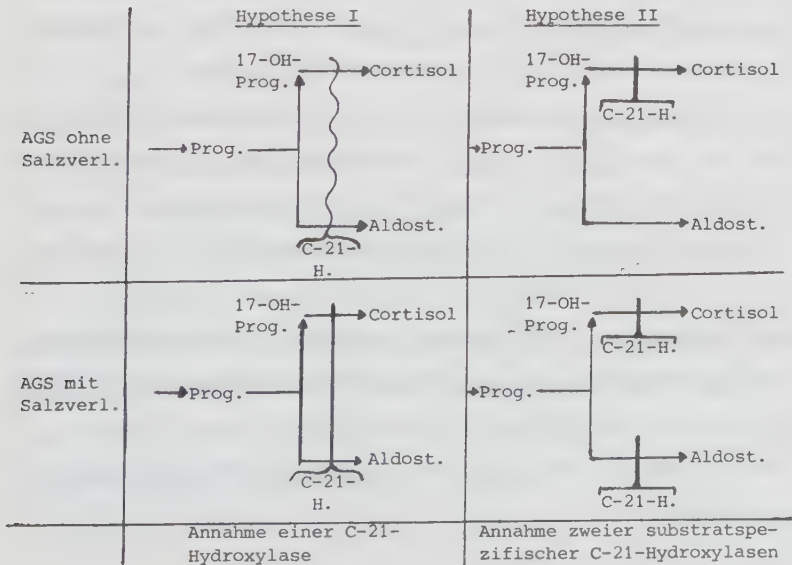
Schema

Darstellung der Hypothesen für die Biogenese des AGS ohne und mit Salzverlust.

Hypothese I: Bongiovanni und Eberlein (2)

Hypothese II: Bryan und Mitarbeiter (3)

C 21- Hydroxylase-Defekt



1. Defekt einer einzigen C-21-Hydroxylase

Die eine Annahme (Hypothese I), die von Bongiovanni und Eberlein (2, 6) vertreten wird, beruht auf der Voraussetzung, daß beide Erscheinungsformen des AGS auf dem gleichen C-21-Hydroxylasedefekt beruhen.

Der Unterschied zwischen beiden Varianten liegt darin, daß bei der leichteren Form nur ein geringer Enzymdefekt vorliegt, so daß noch eine ausreichende Aldosteronsynthese erfolgen kann. Bei der Salzverlustform dagegen verhindert ein fast vollständiger C-21-Hydroxylasemangel eine genügende Mineralokortikoidproduktion, die eine Natriumretention ermöglicht.

Degenhart (5) weist in diesem Zusammenhang auf die Unterschiede hin, die in der Enzymkinetik, der maximalen Reaktionsgeschwindigkeit ($V_{\max.}$) und der Michaelis-Konstanten für Progesteron und Hydroxyprogesteron bestehen.

Nach seiner Ansicht verstärkt nun eine Änderung, einseitig oder an mehreren Stellen des Enzymmoleküls, die enzymkinetischen Unterschiede zwischen diesen Substanzen.

Als Folge hiervon wird die Hydroxylierung eines Substrates im Vergleich zum anderen begünstigt.

Beim kompensierten AGS würde die Hydroxylierung des Progesterons bevorzugt vor der des Hydroxyprogesterons ablaufen, was in einer erniedrigten Cortisolsekretion und einer leicht erhöhten oder normalen Aldosteronsekretion zum Ausdruck käme.

Im Fall der Erkrankung mit Salzverlust würde ein anderer Defekt im Enzymmolekül auf die Hydroxylierung beider Substrate eine mehr oder minder starke Hemmung ausüben. Cortisol- und Aldosteronsekretion wären folglich erniedrigt.

Aus Untersuchungen, die Eberlein (6) an zwölf Kindern mit AGS durchführte, konnte er eine direkte Abhängigkeit der Aldosteronproduktion von einer bestimmten Cortisolkonzentration feststellen (2).

Die fünf Kinder mit unkompliziertem AGS hatten Tetrahydrocortisonkonzentrationen im Urin in Höhe von 0,6 - 1,3 mg/m²/24 Std. Diese Werte entsprechen in etwa den Cortisolmetabolitwerten von gesunden Kontrollpersonen.

Bongiovanni und Eberlein (2) betonen aber, daß bei diesen Patienten die anscheinend "normale" Cortisolproduktion nur möglich ist durch die gesteigerte Tätigkeit der hyperplastischen Nebennieren.

Aus den hohen Konzentrationen der ausgeschiedenen Cortisolvorstufen wie Pregnantriol kann man schließen, daß die defekten Nebennieren 10, 50, sogar 100 mal mehr leisten müssen als die gesunden, um dieselben Glukocorticoidmengen zu synthetisieren (2).

Durch diese Aktivitätssteigerung können Patienten mit der leichteren Form der Erkrankung genügend Cortisol, damit auch ausreichend Aldosteron sezernieren, so daß keine Salzverlustsymptome in Erscheinung treten.

Bei vier von diesen zwölf Kindern konnte im 24-Std.-Harn gar kein Tetrahydrocortison nachgewiesen werden. Sie zählten zu den Patienten mit der Salzverlustform des AGS.

Bei drei Kindern aus der Gruppe enthielt der Urin ganz geringe, unterdurchschnittliche Werte von Tetrahydrocortison. Sie gehören zu den "potentiellen Salzverlierern". Unter normalen Lebensbedingungen zeigen diese Kinder keine Salzverlustsymptome. Aber unter Stress und bei eingeschränkter Salzzufuhr konnte das Aldosteron keine ausreichende Natriumretention und Kaliumexkretion mehr gewährleisten. Vorübergehend stellten sich typische Salzverlusterscheinungen ein.

Kowarsky (8) fordert keine direkte Abhängigkeit der Aldosterontätigkeit von einer bestimmten Cortisolkonzentration. Er nimmt an, daß bei der komplizierten Variante des AGS beide Synthesevorgänge, des Aldosterons und des Cortisols, von Anfang an in gleichem Maße eingeschränkt sind.

Im Normalzustand sind die Cortisolkonzentrationen immer um ein Vielfaches höher als die Aldosteronkonzentrationen. Bei der Erkrankung mit Salzverlust wird die defekte und daher verminderte Aldosteronsekretion durch die hohe Konzentration der Cortisolvorläufer Progesteron und Hydroxyprogesteron mit aldosteronantagonistischer Wirkung blockiert.

Beide Autoren, Kowarsky (8) und Eberlein (6), gehen von der Vorstellung aus, daß im Fall des AGS ohne Salzverlust der C-21-Hydroxylasedefekt nur von geringerem Ausmaß ist.

Bei einer schwereren Enzymstörung, die ebenfalls genetisch festgelegt ist, kommt keine ausreichende Aldosteronwirkung zustande, und das Elektrolytgleichgewicht Natrium / Kalium kann nicht mehr aufrecht erhalten werden.

2. Defekt zweier substratspezifischer C-21-Hydroxylasen

Bryan et al. (3) halten eine andere genetische Störung, die den unterschiedlichen Formen des AGS zugrunde liegt, für wahrscheinlicher (Hypothese II).

Ihrer Ansicht nach läßt nur die Existenz zweier substratspezifischer C-21-Hydroxylasen eine hinreichende Erklärung zu, sowohl für die leichtere wie für die schwere Form der Erkrankung.

Im Fall eines Defektes der C-21-Hydroxylierung des 17-Hydroxyprogesterons ist nur die Synthese des Cortisols gestört. Die Aldosteronsekretion erfolgt jedoch uneingeschränkt, und durch die Hyperplasie der Nebenniere wurden Aldosteronsekretionsraten gemessen, die sogar über dem Normalwert lagen(3, 6, 8).

Diese erhöhten Aldosteronwerte wären nach Bryan(3) nicht mit der von Bongiovanni und Eberlein (2) vertretenen Auffassung vom Mangel einer C-21-Hydroxylase vereinbar, wohl aber mit seiner Theorie von der Existenz zweier C-21-Hydroxylasen.

Beim adrenogenitalen Syndrom mit Salzverlustsyndrom

liegt ein doppelter Enzymblock vor. Zur Cortisolsynthesestörung kommt noch durch Ausfall der C-21-Hydroxylierung des Progesterons eine verminderte Mineralokortikoidsekretion hinzu, die das Elektrolytgleichgewicht in negativer Richtung beeinflußt.

Der biogenetische Unterschied der beiden Varianten des AGS beruht also bei der unkomplizierten Form auf dem Ausfall einer C-21-Hydroxylase und bei der schweren Form mit Salzverlust auf dem Defekt beider substratspezifischer C-21-Hydroxylasen.

Eine genaue, endgültige Klärung der pathogenetischen Verhältnisse bedarf aber noch weiterer Fortschritte auf dem Gebiet der Enzymforschung.

C. Eigene Ergebnisse über die Häufigkeit des AGS in München im Zeitraum 1963 -1972

Die genaueren biochemischen Möglichkeiten zum Nachweis der 17-Hydroxykortikoide, des Aldosterons und der 17-Ketosteroiden gestatten heute eine frühere und umfassendere Erkennung der Patienten mit kongenitalem AGS.

Auch bei der Häufigkeitsberechnung dieser Erkrankung sind die verbesserten Hormonbestimmungsmethoden von großem Nutzen.

Nach Untersuchungen, die zum ersten Male von Childs, Grumbach und Wyk (4) von 1939 - 1955 in Maryland, dann von

Prader (10 b) in den Jahren 1950 - 1956 in der Schweiz durchgeführt wurden, sollen nun in dieser Arbeit Angaben über die Häufigkeit des AGS in München gemacht werden. Die Unterlagen hierzu stammen aus dem Zeitraum von 1963 bis 1972.

In diesen Jahren konnten durch Anfragen an allen Münchner Kinderkliniken 20 Patienten, die alle in München geboren wurden, mit klinisch gesicherter Diagnose festgestellt werden.

Unter diesen Kindern befand sich ein Geschwisterpaar.

I. Homozygoten-, Heterozygoten- und Genhäufigkeit des totalen AGS in München in den Jahren 1963 - 1972

Die Häufigkeit der Homozygoten ergibt sich aus dem Verhältnis der im jeweils untersuchten Zeitraum geborenen Kinder mit AGS zur Gesamtzahl der Lebendgeburten.

Tab. 1: Gesamtzahl der Lebendgeborenen, und Lebendgeborene mit kongenitalem AGS in München von 1963 - 1972

Jahr	Lebendgeb.	Davon AGS	AGS ohne Salzverl.	AGS mit Salzverl.	Relat. Häufigk.
1963	20 193	1	-	1	1 : 20 193
1964	21 575	5	2	3	1 : 4 315
1965	21 311	1	-	1	1 : 21 311
1966	22 278	4	1	3	1 : 5 570
1967	21 945	-	-	-	-
1968	21 077	2	2	-	1 : 10 539
1969	19 241	1	1	-	1 : 19 241
1970	17 429	1	-	1	1 : 17 429
1971	16 643	2	-	2	1 : 8 322
1972	14 933	3	2	1	1 : 4 978
Gesamt	196 625	20	8	12	1 : 9 831

In München wurden von den 196 625 Lebendgeburten in zehn Jahren 20 als Kinder mit kongenitalem AGS registriert. Daraus errechnet sich eine Homozygotenhäufigkeit von 1 : 9 831 .

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, daß im untersuchten Zeitraum die Zahlen für AGS-Geburten im Bereich von 0 - 5 pro Jahr liegen.

Mithilfe der Poisson-Verteilung läßt sich abschätzen, mit welcher Wahrscheinlichkeit jährlich eine bestimmte Anzahl von Kindern mit AGS geboren werden. Aus den empirisch gefundenen Werten (s. Tab. 1, S. 17) ergibt sich für München eine mittlere Häufigkeit von 2 AGS-Geburten pro Jahr (20 Fälle, verteilt auf 10 Jahre Beobachtungszeitraum).

Die Poisson-Formel lautet (12 c):

$$P(x) = \frac{\lambda^x}{x! e^\lambda} ;$$

Darin bedeuten:

λ = Mittelwert der Beobachtungshäufigkeit
= durchschnittliche Anzahl der Ereignisse pro Zeiteinheit; hier mittlere Anzahl von AGS-Geburten pro Jahr.

x = denkbare Anzahl der Beobachtungen pro Zeiteinheit; hier denkbare Anzahl von AGS-Geburten pro Jahr.

P(x) = Wahrscheinlichkeit, daß eine Beobachtung pro Zeiteinheit x-mal gemacht wird; hier Wahrscheinlichkeit, mit der x AGS-Geburten pro Jahr eintreten.

e = Basis der natürlichen Logarithmen.

Die Fragestellung, mit der die Poisson-Verteilung hier an-

gewandt wird, lautet: wie groß ist die jeweilige Wahrscheinlichkeit, daß pro Jahr keine, eine, zwei, drei usw. AGS-Patienten geboren werden ?

Man erhält die folgenden Werte (Tab. 2).

Tab. 2: Wahrscheinlichkeit bestimmter jährlicher Häufigkeiten von AGS-Geburten.

Denkbare Anzahl von AGS-Geburten pro J.	Dazugehörige Wahr- scheinlichkeit
0	13,5 %
1	27,1 %
2	27,1 %
3	18,0 %
4	9,0 %
> 4	5,3 %

Einschränkend sei bemerkt,

- daß eine solche Berechnung nur für eine konstante Einwohnerzahl und für eine gleichbleibende Bevölkerungszusammensetzung strenge Gültigkeit beanspruchen könnte, und daß die Werte auf eine andere Population daher nicht ohne weiteres übertragen werden können;
- daß von den errechneten Werten dann große Abweichungen auftreten können, wenn eine disponierte Familie mehrere Kinder mit AGS hervorbringt; die für die Anwendbarkeit der Poisson-Verteilung zu fordernde Unabhängigkeit der Einzelbeobachtungen voneinander wäre in diesem Fall nicht mehr gewährleistet.

Immerhin können die Werte als grobe Anhaltspunkte interessant sein.

Alle hier angeführten Fälle beruhen auf einem Defekt im C-21-Hydroxylierungsprozeß. Der C-21-Hydroxylasemangel führt einmal zur leichten, kompensierten Form und zum anderen zum schweren AGS mit Salzverlust.

Unter dieser Voraussetzung sowie unter der Annahme, daß die Krankheit rezessiv vererbt wird, läßt sich nach dem Hardy-Weinbergschen Gesetz die Genhäufigkeit und die Häufigkeit der heterozygoten Genträger errechnen (13).

Die Berechnungen erfolgen nach folgender Formel:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2 pq + q^2;$$

Dabei gilt: $p + q = 1;$

Darin bedeutet: p^2 = Homozygotenhäufigkeit (AGS)

$\sqrt{p^2} = p$ = Genhäufigkeit (= Häufigkeit des im Sinne des AGS defekten Allels p)

q^2 = Homozygotenhäufigkeit (Gesund)

$\sqrt{q^2} = q$ = Genhäufigkeit (= Häufigkeit des gesunden Allels q)

$2 pq$ = Heterozygotenhäufigkeit (= Häufigkeit der Kombination "1 Allel mit AGS-Defekt + 1 gesundes Allel").

Die Häufigkeiten $p + q$ ergänzen sich zu 1 unter der Annahme, daß für die Entstehung des AGS nur zwei Allele verantwortlich sind.

Die Allelkombination $p \cdot p$ bildet das kranke Gen, das über eine fehlerhafte C-21-Hydroxylase das Krankheitsbild des AGS bedingt.

Die Allelkombination $q \cdot q$ entspricht dem gesunden Gen, und die Allelverbindung $p \cdot q$ bedeutet, daß die Anlage zum AGS zwar vorhanden ist, aber durch den rezessiven Erbgang nicht in Erscheinung tritt.

Wenn die Homozygotenhäufigkeit den Wert 1 : 9831 hat, so beträgt die Genhäufigkeit 1 : 99 und die Zahl der heterozygoten Genträger 1 : 50.

II. Geschlechtsverhältnis

Zur Berechnung des Geschlechtsverhältnisses wurden zusätzlich zu den 20 zwischen 1963 und 1972 in München geborenen Patienten die 86 AGS-Patienten der Univ.-Kinderklinik München herangezogen.- Bei rezessivem Erbgang, wie er beim kong. AGS angenommen wird, muß das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten 1 : 1 betragen (10 b, 10 c).

Tab. 3: Beobachtungshäufigkeit von Knaben (K) und Mädchen (M) sowie Geschlechtsverhältnis (K:M) bei den 1963-72 in München geborenen AGS-Kindern sowie im gesamten AGS-Patientengut der Münchner Univ.-Kinderklinik.

	Von 1963-1972 in München geborene Kinder mit AGS				Gesamtes AGS-Patientenkollektiv der Münchner Univ.-Kinderklinik			
	n	K	M	K : M	n	K	M	K : M
Gesamt-AGS	20	8	12	0,7	86	24	62	0,4
AGS ohne Salzverlust	8	1	7	0,1	57	13	44	0,3
AGS mit Salzverlust	12	7	5	1,4	29	11	18	0,6

Aus der Tabelle wird deutlich:

- Die Werte für das Geschlechtsverhältnis, besonders derjenige für das AGS ohne Salzverlust, weichen stark vom theoretischen Wert 1,0 ab.
- Die Annahme, daß der Anteil der AGS-Patienten mit Salzverlust ungefähr 30 % beträgt (14), wird durch das Patientengut der Münchner Univ.-Kinderklinik bestätigt ($29:86 = 33,7 \%$). Der hohe Wert von 60 % (12 von 20) Kindern mit Salzverlustsyndrom im Beobachtungszeitraum 1963-72 muß als zufälliger Fehler der kleinen Fallzahl angesehen werden.

III. Häufigkeit bei getrennter Betrachtung des AGS ohne und mit Salzverlust

Die Häufigkeitsberechnung bei getrennter Betrachtung von unkomplizierten und komplizierten AGS-Fällen führt bei Anwendung des Hardy-Weinbergschen Gesetzes (13) zu folgenden Ergebnissen:

Tab. 4: Häufigkeit von unkompliziertem AGS und Salzverlustsyndrom.

	Homozygoten- häufigkeit	Genhäufigkeit	Heterozygoten- häufigkeit
AGS ohne Salzverlust	1 : 24 578	1 : 157	1 : 79
AGS mit Salzverlust	1 : 16 385	1 : 128	1 : 65

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, waren von den 8 Kindern mit unkompliziertem AGS 7 Mädchen.

Das heißt also, daß im untersuchten Zeitraum von 1963 - 1972 nur 1 Knabe mit der leichten Form der Erkrankung registriert worden ist.

Leider ist es so, daß die bei Knaben auftretende Pseudopubertas praecox, wenn überhaupt, oft recht spät erkannt und behandelt wird.

Deshalb ist es interessant, die Häufigkeit des AGS ohne Salzverlust nach einer Korrektur der Dunkelziffer der nicht diagnostizierten Knaben zu berechnen.

IV. Häufigkeit des AGS ohne Salzverlust nach Korrektur der Dunkelziffer der Knaben

In dem vorliegenden Material wurden 7 Mädchen erkannt.

Das entspricht einem Prozentanteil an der Gesamtzahl der lebendgeborenen Mädchen von $7,9 \cdot 10^{-3} \%$.

Unter der Annahme, daß die Erkrankung bei Knaben genau so häufig ist, müßte der Prozentsatz der erkrankten Knaben ebenso groß sein.

Von den in München geborenen Knaben in den Jahren 1963 - 1972 hätten dann 9 (!) als Patienten mit leichtem AGS auftreten müssen.

Durch diese Korrektur ergäbe sich eine Häufigkeit des unkomplizierten AGS in München von 1 : 12 289, eine Genhäufigkeit von 1 : 111 und eine Häufigkeit der heterozygoten Genträger von 1 : 56.

Der Wert nach Korrektur ist fast um das Doppelte höher als die tatsächlich beobachtete Häufigkeit von 1 : 24 578.

Berücksichtigt man diesen selben Korrekturfaktor auch bei der Berechnung der Häufigkeit des gesamten AGS, so ergeben sich wesentlich höhere Zahlenwerte.

Auf die in den Jahren 63 - 72 entfallenden Lebendgeburten von 196 625 kämen dann nicht 20, sondern - zusammen mit den 8 nicht diagnostizierten Knaben mit leichtem AGS - 28 Patienten. Die daraus berechneten Werte betragen für die Homozygotenhäufigkeit 1 : 7 022, die Genhäufigkeit entsprechend 1 : 84, und die Häufigkeit der heterozygoten Genträger 1 : 42.

Am deutlichsten sichtbar wird der Unterschied zwischen kor-

rigierten und beobachteten Werten durch eine tabellarische Gegenüberstellung:

Tab. 5: Gegenüberstellung des beobachteten und des korrigierten Häufigkeitswertes des gesamten AGS.

	Homozygoten- häufigkeit	Genhäufigkeit	Heterozygoten- häufigkeit
Beobachtete AGS-Häufigkeit	1 : 9 831	1 : 99	1 : 50
Korrigierte AGS-Häufigkeit	1 : 7 022	1 : 84	1 : 42

Die wichtigsten Häufigkeitsangaben, die als Ergebnis dieser Untersuchungen in München gefunden wurden, sind in Tab. 6 zusammenfassend dargestellt.

Tab. 6: Homozygotenhäufigkeit in München für gesamtes AGS, unkompliziertes AGS, AGS mit Salzverlust sowie für gesamtes AGS nach Korrektur der Knaben-Dunkelziffer

	Gesamt-AGS 1963 - 1972	AGS ohne Salzverl.	AGS mit Salzverl.	Gesamt-AGS nach Korrr.
Homozy- goten- häufig- keit	1 : 9 831	1:24 578	1:16 385	1 : 7 022

V. Prozentsatz des AGS mit Salzverlustsyndrom

Es wird angenommen, daß der Prozentsatz der Patienten mit der Salzverlustform des AGS ungefähr 30 % beträgt (14).

In dieser Untersuchung wurde festgestellt, daß in den 10 Jahren 12 Kinder mit kompliziertem AGS zur Welt kamen, dagegen nur 8 mit der leichten Form.

Der Anteil der Salzverlustpatienten ist in diesem Fall 60 %.

Auch bei dieser Berechnung sind die anderen Formen des AGS (z.B. AGS mit Hypertonie) nicht miteinbezogen worden.

Wieder unter der Annahme, daß in diesem Zeitraum 8 Knaben mit kompensiertem AGS nicht erkannt wurden, stellt der Anteil der AGS-Kinder mit Salzverlust nur noch 43 % des gesamten AGS dar. Der Anteil der Salzverlustpatienten aus dem Kollektiv von 86 Kindern (s. S. 21, Tab. 3) beträgt 33,7 %; dieser aus einem größeren Beobachtungsmaterial stammende Wert hat sicherlich mehr Gültigkeit.

Immerhin lassen die Zahlen erkennen, daß die Nichterkennungsrate von Knaben mit leichtem AGS erheblich ist.

VI. Statistische Vertrauensgrenzen der Häufigkeitswerte

Die statistischen Vertrauensgrenzen der beobachteten Häufigkeiten wurden mithilfe folgender Formel ermittelt (12a):

$$V_{\text{ob./unt.}} = \hat{p} \pm z \cdot \sqrt{\hat{p} \frac{(1 - \hat{p})}{n}} ;$$

Darin ist: $\hat{p}$ = beobachtete Häufigkeit x/n , wobei x = Anzahl der AGS-Geburten, n = Gesamtzahl sämtlicher Geburten im gleichen Zeitraum.

z = Standardnormalvariable; für den 95%-Vertrauensbereich gilt $z = 1,96$.

Mithilfe der Vertrauensbereiche lassen sich Aussagen über die Schwankungsbreite der beobachteten Häufigkeitswerte machen.

Bei der zugrundeliegenden Gesamtzahl der Lebendgeburten von 196 625 - darunter 20 Geburten von AGS-Patienten - und mit $z = 1,96$ (entsprechend einem Vertrauensbereich

von 95 %) errechnet man als oberen Grenzwert $1,46 \cdot 10^{-4}$ und als unteren $5,71 \cdot 10^{-5}$.

Besser anschaulich werden diese Zahlen, wenn man sie als relative Häufigkeiten ausdrückt:

Der obere Grenzwert des Vertrauensbereichs entspricht einer Homozygotenhäufigkeit von 1 : 6849, der untere einer solchen von 1 : 17 513. Das bedeutet, daß mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % alle in München auftretenden Homozygotenhäufigkeiten zwischen 1 : 6849 und 1 : 17 513 liegen.

Wendet man die auf S. 25 angegebene Formel getrennt auf die beiden Varianten des AGS an, so gelangt man zu folgenden Werten:

Für das unkomplizierte AGS reicht der 95 %- Vertrauensbereich von 1 : 14 485 bis 1 : 80 000.

Für das AGS mit Salzverlustsyndrom erhält man 1 : 10 449 und 1 : 37 728 als Grenzwerte.

D. Diskussion

Im folgenden Teil der Arbeit soll ein Vergleich dieser Ergebnisse über die Häufigkeit des kongenitalen AGS in München mit den Ergebnissen von Childs (4) und Prader (10 b) angestellt werden.

I. Vergleich der Häufigkeiten

Prader (10 b) gliedert seine Häufigkeitsberechnungen in drei zeitliche und räumliche Abschnitte auf.

Er berechnete die Häufigkeit des AGS in den Zeiträumen von 1950 - 1953 und 1953 - 1956 jeweils getrennt für den Raum Zürich, die Schweiz ohne den Kanton Zürich sowie für die gesamte Schweiz.

Die von Childs, Grumbach und Wyk (4) durchgeführten Untersuchungen in Maryland erstrecken sich über den Zeitraum von 1939 - 1955.

Tab. 7: Vergleich der Häufigkeit des AGS in München, Zürich und Maryland.

	München (1963-1972)		Zürich		Maryland
	beobacht.	korrigiert	1950-1956	1954-1956	1939 - 55
Relat. Häufigkeit des kong.AGS	1 : 9831	1 : 7022	1 : 7480	1 : 5041	1 : 67000

Die unkorrigierte, tatsächlich gefundene Häufigkeit des AGS in München ist mit 1 : 9 831 ungefähr um die Hälfte niedriger als die in Zürich im zweiten Zeitraum beobachtete Häufigkeit von 1 : 5 041.

Der Grund für diese erhebliche Abweichung mag einmal ein regionaler, nämlich der aufgrund der geographischen Lage begrenzte Einzugsbereich von Zürich, sein. Zum anderen könnte die große Häufigkeit des AGS in den betreffenden drei Jahren auch ein Produkt des Zufalls sein.

Der nach Korrektur der Dunkelziffer der Knaben berechnete Wert von 1 : 7022 und der von Zürich für den ganzen Zeitraum erhaltene Wert von 1 : 7480 weichen wesentlich weniger voneinander ab.

Einen genaueren mathematischen Vergleich zweier Häufigkeiten ermöglicht die Formel (12 b):

$$\hat{z} = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2}{\sqrt{\hat{p}(1 - \hat{p}) \left[(1/n_1) + (1/n_2) \right]}}$$

Darin ist: $\hat{p}_1 = x_1/n_1$; $x_1 = 20$; $n_1 = 196\ 625$;

$\hat{p}_2 = x_2/n_2$; $x_2 = 8$; $n_2 = 40\ 329$;

$$\hat{p} = \frac{x_1 + x_2}{n_1 + n_2} ;$$

x = AGS-Geburten

n = Gesamtzahl aller Geburten

Wird die Gleichung für die Münchner und Züricher Häufigkeitswerte gelöst, so erhält man $\hat{z} = 1,6266$.

Dieser Wert erweist sich beim Vergleich mit der der Standardnormalvariablen ($z_{95\ \%} = 1,96$) als nicht signifikant. Die verglichenen Häufigkeiten können also nicht als signifikant verschieden angesehen werden.

Auch eine Betrachtung der Vertrauensbereiche beider Häufigkeiten, wie er in Tabelle 8 vorgenommen wird, legt denselben Schluß nahe.

Tab. 8: Vergleich der Vertrauensgrenze bei 95 %-Niveau für München und Zürich.

	Häufigkeit	Untere Vertrauensgrenze	Obere Vertrauensgrenze
Zürich	1 : 5041	1 : 16 420	1 : 2976
München	1 : 9831	1 : 17 613	1 : 6849

Die untere Vertrauensgrenze des Zürichers Wertes liegt also noch innerhalb des Vertrauensbereichs für die Häufig-

keit, die in München beobachtet wurde.

Der in Maryland gefundene, relativ niedrig liegende Wert beruht wohl auf einer unvollständigen Erfassung der AGS-Patienten, da sich die Zählung fast ausschließlich auf eine Klinik beschränkte (10 b).

Dazu kommt, daß die Diagnose AGS in den Jahren vor 1950 viel seltener gestellt wurde.

II. Vergleich des Geschlechtsverhältnisses

Die verschiedenen Werte für das Geschlechtsverhältnis liegen näher zusammen als die Häufigkeiten.

Im Gesamtmaterial der Maryland-Studie von 76 Patienten betrug das Verhältnis Knaben: Mädchen 0,43 (23 : 53); im Gesamtmaterial der Schweizer Untersuchung ergab sich 0,57 (29 : 49), und bei den für die Häufigkeitsberechnung berücksichtigten Patienten 0,78 (14 : 18).

In München beträgt das Verhältnis bei der Betrachtung der totalen AGS-Häufigkeit 0,66 (8 : 12).

Der Wert 0,14 für das unkomplizierte AGS in München liegt allerdings auffallend niedriger als der von Prader (10 c) ermittelte von 0,54 (19 : 35).

Das Geschlechtsverhältnis des AGS mit Salzverlustsyndrom weicht in München im +0,4 (1,4), in der Schweiz um -0,05 (0,95) vom erwarteten, theoretischen Wert 1,0 ab.

E. Zusammenfassung

Beim kongenitalen AGS handelt es sich um ein autosomal-rezessives Erbleiden mit einem Enzymdefekt im C 21 - Hydroxylierungsprozeß. Die beiden häufigsten Erscheinungsformen sind das unkomplizierte oder kompensierte AGS und die schwere Form mit Salzverlustsyndrom.

In eigenen Untersuchungen wurde die Häufigkeit der Erkrankung in München im Zeitraum 1963 - 72 ermittelt. Für das gesamte kongenitale AGS ergibt sich eine Homozygotenhäufigkeit von 1: 9831, eine Genhäufigkeit von 1: 99, und eine Häufigkeit heterozygoter Genträger von 1: 50.

Aus der Dunkelziffer für Knaben mit nicht erkanntem leichten AGS (die sich aus dem theoretischen Geschlechtsverhältnis von 1: 1 ergibt) folgt, daß in den beobachteten 10 Jahren 40 % mehr Patienten, nämlich 28 statt 20, hätten erkannt werden müssen. Unter Berücksichtigung der Dunkelziffer erhöht sich die Homozygotenhäufigkeit des AGS auf 1: 7022. Die Häufigkeit vererbungsbedingter AGS-Fälle dürfte etwas unter der Gesamthäufigkeit des AGS liegen, die auch die durch Spontanmutationen bedingten Fälle umfaßt.

Die Häufigkeit des unkomplizierten AGS und die der Salzverlustform stehen im Verhältnis 2: 1, wie auch die Betrachtung des von der Münchner Universitätskinderklinik betreuten Patientengutes zeigt. Dagegen wurden unter den 1963 - 72 in München geborenen Kindern mehr mit Salzverlustsyndrom (Homozygotenhäufigkeit 1: 16385) als solche mit unkompliziertem AGS (Homozygotenhäufigkeit 1: 24578) entdeckt. Als Gründe hierfür kommen Zufälligkeiten aufgrund der gerin-

gen Fallzahl sowie der Umstand, daß die leichte AGS-Form oft erst später erkannt wird, in Betracht.

Prader (10 b) ermittelte für verschiedene Zeiträume und Regionen mehrere AGS-Häufigkeitswerte, unter denen er dem für den Kanton Zürich und die Jahre 1954 - 56 erhaltenen Wert von 1: 5041 die größte Gültigkeit zuspricht. Der 95 %- Vertrauensbereich dieses Wertes reicht von 1: 2976 bis 1: 16420 (s. S. 28), so daß weder zum beobachteten noch zu dem mithilfe der Dunkelziffer korrigierten Münchner Wert (beobachtet: 1: 9831; korrigiert: 1: 7022) ein signifikanter Unterschied existiert.

Gute Übereinstimmung besteht zwischen dem korrigierten Münchner Wert (1: 7022) und dem von Prader (10 b) für den Kanton Zürich und die Jahre 1950 - 56 angegebenen Wert von 1: 7480.

Das mit 0,14 relativ niedrig liegende Geschlechtsverhältnis von männlichen zu weiblichen AGS-Geburten in München deutet auf eine unzureichende Erfassung der Knaben mit leichtem AGS hin. Demnach muß auch die in München beobachtete Häufigkeit von 1: 9831 unter dem wahren Häufigkeitswert liegen.

Literaturverzeichnis

- 1) Blizzard R.M., Liddle, G.W., Migeon, C.J., Wilkins, L.: Aldosterone ecretion in virilizing adrenal hyperplasia. J. Clin. Invest. 38: 1442, 1959.
- 2) Bongiovanni, A.M., Eberlein, W.R.: Defective steroidal biogenesis in congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics 21: 661, 1958.
- 3) Bryan, G.T., Kliman, B., Bartter, F.C.: Impaired aldosterone production in "salt-losing" congenital hyperplasia. J. Clin. Invest. 44: 957, 1965.
- 4) Childs, B., Grumbach, M.M., Wyk, J.J. v.: Virilizing adrenal hyperplasia; a genetic and hormonal study. J. Clin. Invest. 35: 213, 1956.
- 5) Degenhart, H.J., Visser, H.K.A., Wilmink, R., Wim, C.: Aldosterone and cortisol secretion rates in infants and children with congenital adrenal hyperplasia suggesting different 21-hydroxylation defects in "salt-losers" and "non salt-losers". Acta Endocr. (Kbh.) 48: 587, 1965.
- 6) Eberlein, W.R., Bongiovanni, A.M.: Steroid metabolism in the "salt-losing" form of congenital adrenal hyperplasia. J. Clin. Invest. 37: 889, 1958.
- 7) Klein, R.: Evidence for and against the existence of a salt-losing hormone. J. Pediat. 57: 452, 1960.
- 8) Kowarsky, A., Finkelstein, J.W., Spaulding, J.S., Holman, G.H., Migeon, J.C.: Aldosterone secretion rate in congenital adrenal hyperplasia. A discussion of the theories on the pathogenesis of the salt-losing form of the syndrome. J. Clin. Invest. 44: 1505, 1965.
- 9) Landau, R.L., Lugibihl, K.: Inhibition of the sodium-retaining influence of aldosterone by progesterone. J. Clin. Endocr. 18: 1237, 1958.
- 10 a) Prader, A.: Das adrenogenitale Syndrom. In: Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 2. Aufl. 1971, S. 365.
- 10 b) Prader, A., Anders, G.J.P.A., Habich, H.: Zur Genetik des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms. Helvet.

paediat. Acta 17: 271, 1962.

- 10 c) Prader, A.: Die Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms. Helvet. paediat. Acta 13: 426, 1958.
- 11) Rosenberg, E., Dufault, F.X. jr., Block, E., Budnitz, E., Butler, P., Brem, J.: The effects of progressive reduction of sodium intake on adrenal steroid excretion and electrolyte balance in an case of congenital adrenal hyperplasia of the salt-losing type. J. Clin. Endocr. 20: 214, 1960.
- 12 a) Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York. 2.Aufl. 1969, S. 333
- 12 b) Sachs, L.: ibidem, S. 330.
- 12 c) Sachs, L.: ibidem, S. 176 ff.
- 13) Vogel, F.: Das Hardy-Weinberg-Gesetz. In: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 1961, S. 56.
- 14) Wilkins, L.: Fleischmann, W., Howard, J.E.: Macrogenitosomia praecox associated with hyperplasia of androgenic tissue of adrenal gland and death from cortico-adrenal insufficiency; case report. Endocr. 26: 385, 1940.
- 15) Wiskott, A., Knorr, D.: Erkrankungen der endokrinen Drüsen. In: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Thieme-Verlag, Stuttgart. 1969, S. 202.
- 16) Zurbrügg, R.P.: Congenital adrenal hyperplasia. In: Endocrine and genetic diseases of childhood. Edited by Lytt. I. Gardner. Philadelphia-London. 1969, S. 407.
- 17) Graef, V.: Enzymdefekte bei der Biosynthese der Steroidhormone. Dtsch. med. Wschr. 98: 1299, 1973.

LEBENS LAUF

Am 21. 4. 1951 wurde ich als Tochter des Zahnarztes Dr. med. dent. Hans Mauthe und seiner Frau Irma, geb. Apholt, in Oberstdorf geboren.

Nach dem vierjährigen Besuch der Volksschule in Fischen im Allgäu trat ich 1961 in das math. nat. Gymnasium in Oberstdorf ein, wo ich 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich an der Universität München mit dem Studium der Zahnmedizin und legte hier 1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und 1972 die zahnärztliche Vorprüfung ab.

Im Juli 1976 bestand ich das Staatsexamen in dem Fach Zahnmedizin.

